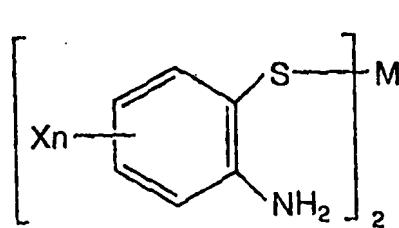


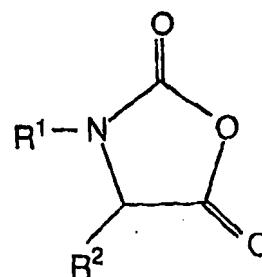
(51) 国際特許分類6 C07D 277/64 // C07M 7:00	A1	(11) 国際公開番号 WO99/16759
		(43) 国際公開日 1999年4月8日(08.04.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04284		(74) 代理人 弁理士 小林雅人(KOBAYASHI, Masato) 〒162-0825 東京都新宿区神楽坂4丁目3番地 煉瓦塔ビル5階 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1998年9月24日(24.09.98)		
(30) 優先権データ 特願平9/284337 1997年10月1日(01.10.97) JP		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) イハラケミカル工業株式会社 (IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.)[JP/JP] 〒110-0008 東京都台東区池之端1丁目4番26号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および		添付公開書類
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 梅津一登(UMEZU, Kazuto)[JP/JP] 谷口周二(TANIGUCHI, Shuji)[JP/JP] 小川真人(OGAWA, Mahito)[JP/JP] 日吉英孝(HIYOSHI, Hidetaka)[JP/JP] 〒421-3306 静岡県庵原郡富士川町中之郷2256番地 イハラケミカル工業株式会社 研究所内 Shizuoka, (JP)		国際調査報告書

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING SUBSTITUTED ALKYLAMINES OR SALTS THEREOF

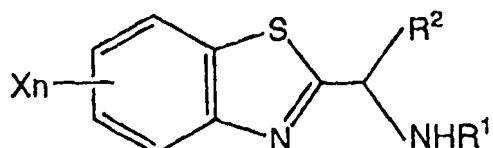
(54) 発明の名称 置換アルキルアミン又はその塩の製造方法



(1)



(2)



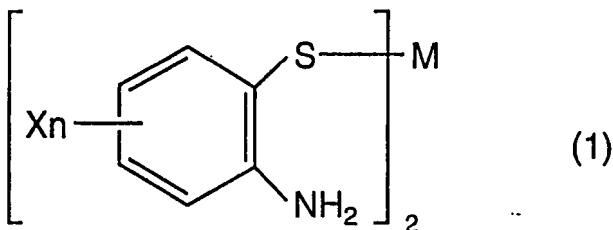
(3)

(57) Abstract

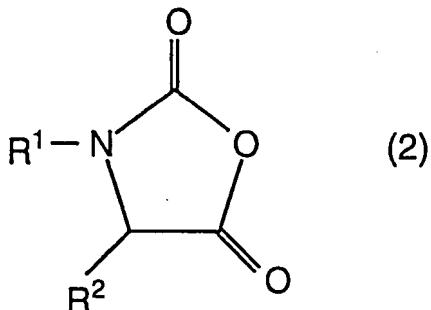
A process for producing substituted alkylamines of general formula (3) or salts thereof, characterized by reacting a metal salt of a 2-aminothiophenol derivative of general formula (1) with an amino acid N-carboxy anhydride of general formula (2) and cyclizing the obtained product under acidic conditions. By this process, substituted alkylamines typified by 1-(2-benzothiazolyl)alkylamines and salts thereof can be produced in high yields from 2-aminothiophenol derivatives on an industrial scale while keeping excellent handling properties. Even when the intended substituted alkylamine is an optically active compound, the intended product can be produced without reducing the optical purity of the optically active starting material.

(57)要約

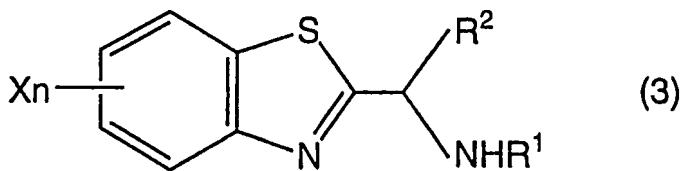
本発明は、一般式 (1)



で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式 (2)



で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物とを反応させた後、酸性条件下で環化することを特徴とする、一般式 (3)



で表される置換アルキルアミン又はその塩の製造方法を提供する。

本発明によれば、2-アミノチオフェノール誘導体から、工業的に、取り扱い容易に、且つ、高収率に、1-(2-ベンゾチアゾリル)アルキルアミンに代表される置換アルキルアミン及びその塩を製造することができ、目的とする置換アルキルアミンが光学活性化合物である場合にも、光学活性な原料の光学純度を低下させることなく、目的物を製造することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

A E	アラブ首長国連邦	E S	スペイン	L I	リヒテンシュタイン	S G	シンガポール
A L	アルバニア	F I	フィンランド	L K	スリ・ランカ	S I	スロヴェニア
A M	アルメニア	F R	フランス	L R	リベリア	S K	スロヴァキア
A T	オーストリア	G A	ガボン	L S	レソト	S L	シエラ・レオネ
A U	オーストラリア	G B	英国	L T	リトアニア	S N	セネガル
A Z	オゼルバイジャン	G D	グレナダ	L U	ルクセンブルグ	S Z	スワジランド
B A	ボズニア・ヘルツェゴビナ	G E	グルジア	L V	ラトヴィア	T D	チャード
B B	バルバドス	G H	ガーナ	M C	モナコ	T G	トーゴー
B E	ベルギー	G M	ガンビア	M D	モルドバ	T J	タジキスタン
B F	ブルガリア・ファソ	G N	ギニア	M G	マダガスカル	T M	トルクメニスタン
B G	ブルガリア	G W	ギニア・ビサオ	M K	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	T R	トルコ
B J	ベナン	G R	ギリシャ	M L	マリ	T T	トリニダッド・トバゴ
B R	ブラジル	H R	クロアチア	M N	モンゴル	U A	ウクライナ
B Y	ブルーレーン	H U	ハンガリー	M R	モーリタニア	U G	ウガンダ
C A	カナダ	I D	インドネシア	M W	マラウイ	U S	米国
C F	中央アフリカ	I E	アイルランド	M X	メキシコ	U Z	ウズベキスタン
C G	コンゴ	I L	イスラエル	N E	ニジェール	V N	ヴィエトナム
C H	スイス	I N	インド	N L	オランダ	Y U	ヨーロースラビア
C I	コートジボアール	I S	アイスランド	N O	ノールウェー	Z A	南アフリカ共和国
C M	カメルーン	I T	イタリア	N Z	ニューカaledonia	Z W	ジンバブエ
C N	中国	J P	日本	P L	ポーランド		
C U	キューバ	K E	ケニア	P T	ポルトガル		
C Y	キプロス	K G	キルギスタン	R O	ルーマニア		
C Z	チェコ	K P	北朝鮮	R U	ロシア		
D E	ドイツ	K R	韓国	S D	スーダン		
D K	デンマーク	K Z	カザフスタン	S E	スウェーデン		
E E	エストニア	L C	セントルシア				

本発明は、このような従来技術の現状に鑑み、上記2-アミノチオフェノール誘導体から、工業的に、取り扱い容易に、且つ、高収率に、上記1-(2-ベンゾチアゾリル)アルキルアミン及びその塩を製造する方法を提供することを課題としてなされた。

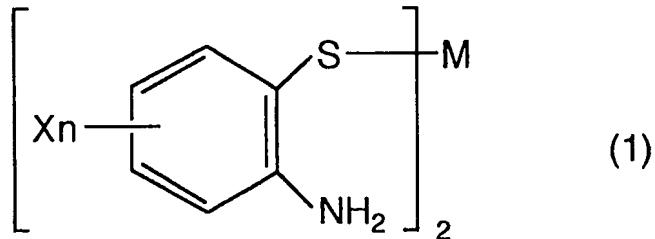
5

発明の開示

本発明者らは、従来方法の問題点を解決するために銳意研究を重ねた結果、意外にも、空气中で安定で臭気を発生することもなく、従って工業的な取り扱いが容易な2-アミノチオフェノール誘導体の金属塩を用いて、これをアミノ酸-N-カルボキシ無水物と反応させた後、酸性条件下で環化することにより、高収率で1-(2-ベンゾチアゾリル)アルキルアミン及びその塩が得られることを見出し、更に研究を続けた結果、本発明を完成した。

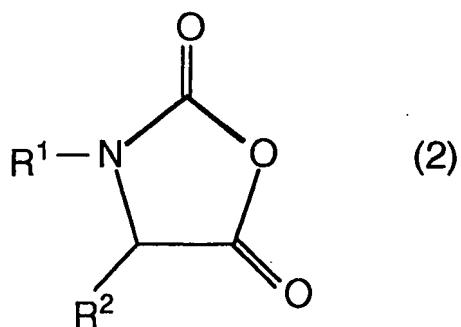
即ち、本発明は、下記〔1〕乃至〔10〕に記載の発明を提供することによって、上記課題を解決したものである。

15 〔1〕一般式 (1)



(式中、Mは2価の金属原子を示し、Xは水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、シアノ基又はニトロ基を示し、nは1から4の整数を示す。)

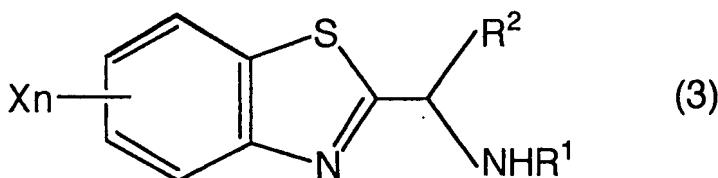
で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式 (2)



(式中、R¹、R²は各々独立にフェニル基で置換されていてもよいアルキル基又は水素原子を示すが、R¹とR²は一緒になって5～6員環を形成してもよい。)

で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物とを反応させた後、酸性条件下で環化

5 することを特徴とする、一般式(3)



(式中、X、n、R¹、R²は前記と同じ意味を示す。)

で表される置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。

[2] 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式

10 (2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応を、アミド系非プロト
ン性極性溶媒中で行う〔1〕に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。

[3] 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩が、Ib族
若しくはIIb族金属の塩である〔1〕又は〔2〕に記載の置換アルキルアミン又
はその塩の製造方法。

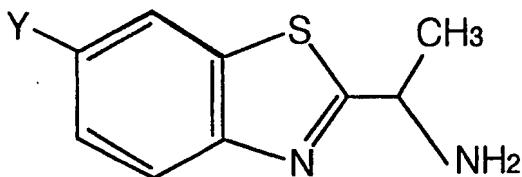
15 [4] 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩が、亜鉛塩
である〔3〕に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。

[5] 一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物が、DL-アラニ
ン-N-カルボキシ無水物、D-アラニン-N-カルボキシ無水物又はL-アラニ
ン-N-カルボキシ無水物である〔1〕又は〔2〕に記載の置換アルキルアミン又
20 はその塩の製造方法。

[6] 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応を、-50~60℃の温度範囲で行う〔1〕又は〔2〕に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。

5 [7] 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応を、-30~10℃の範囲で行うものである〔1〕又は〔2〕に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。

(8) 式



10

(式中、Yはハロゲン原子を示す。)

で表される1-(6-ハロゲノ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンの、(置換)ベンゼンスルホン酸塩。

15 [9] 置換) ベンゼンスルホン酸がp-トルエンスルホン酸である〔8〕に記載の(置換)ベンゼンスルホン酸塩。

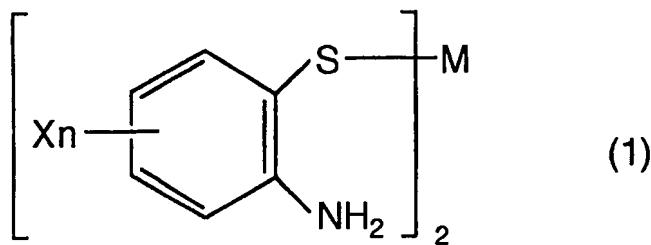
[10] Yがフッ素原子である請求項〔8〕又は〔9〕に記載の(置換)ベンゼンスルホン酸塩。

尚、上記〔8〕乃至〔10〕に記載の1-(6-ハロゲノ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンの(置換)ベンゼンスルホン酸塩とは、R体及びS体の純粋な光学異性体、ラセミ体、及び、異なる光学活性体(R体、S体)の任意の割合の混合物を包含するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明方法では、まず、一般式（1）



で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式（2）で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物を反応させる。

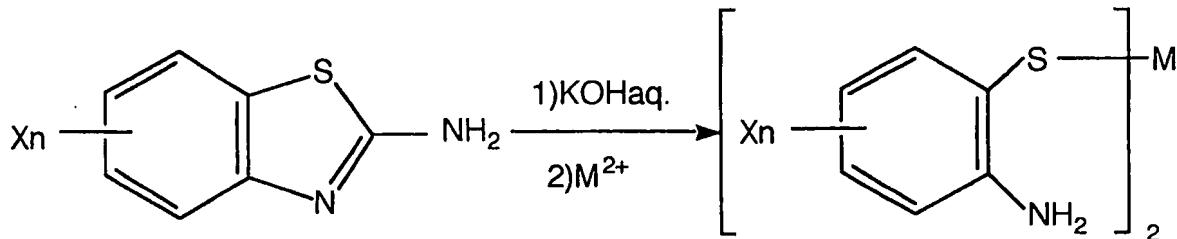
5 当反応で原料として使用する2-アミノチオフェノール誘導体金属塩は、一般式（1）で表される化合物であればよく、特に制限されない。式中のMは2価の金属原子を示し、この金属原子としては、亜鉛、銅、ニッケル、マグネシウム、カルシウム等の2価の遷移金属原子、及び、アルカリ土類金属原子を例示することができ、I b族若しくはI I b族の金属が好ましく、中でも亜鉛が特に好ましい。

10 式（1）中のXは、水素原子；塩素、フッ素、臭素、ヨー素を包含するハロゲン原子；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基及びn-ヘキシル基等を包含する炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基；アルキル部分が前記アルキル基であるアルコキシ基（-O-アルキル基）；シアノ基；ニトロ基を示している。Xの結合位置は限定されず、nは1から4の整数で、Xが芳香環に対して結合する数を示す。

15 このようなM、X、nを有する一般式（1）で表され、当反応で原料になりうる2-アミノチオフェノール誘導体金属塩としては、例えば、ビス（2-アミノチオフェノール）亜鉛塩、ビス（6-フルオロ-2-アミノチオフェノール）亜鉛塩、ビス（6-クロロ-2-アミノチオフェノール）亜鉛塩、ビス（5-フルオロ-2-アミノチオフェノール）亜鉛塩、ビス（5-フルオロ-2-アミノチオフェノール）銅塩、ビス（5-フルオロ-2-アミノチオフェノール）ニッケル塩、ビス（5-フルオロ-2-アミノチオフェノール）マグネシウム塩、ビス（5-フルオロ-

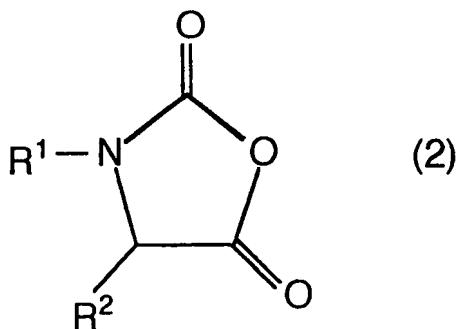
2-アミノチオフェノール) カルシウム塩、ビス (5-プロモ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (5-クロロ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (5-メチル-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (5-メトキシ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (4-フルオロ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (4-クロロ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (4-シアノ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (4-ニトロ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (4-メチル-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (3-フルオロ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (3-プロモ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩、ビス (3-クロロ-2-アミノチオフェノール) 亜鉛塩等を挙げることができる。尚、工業的には、亜鉛塩が最も一般的であり、収率的にも好ましい。

一般式 (1) で表される上記 2-アミノチオフェノール誘導体金属塩を得る方法も、特に制限されないが、例えば特開平 6-145158 号公報記載の方法により、対応する 2-アミノベンゾチアゾール誘導体を、下記の反応式に示されるように、水酸化カリウムで加水分解し、次に金属塩と反応させることにより、容易に高収率で製造することができる。



(式中、M、X及びnは前記と同じ意味を示す。)

当反応のもう一方の原料として使用される、一般式 (2)



で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物は、一般式(2)で表される化合物であればよく、特に制限されない。又、この一般式(2)で表される化合物のアミノ酸部位は、光学活性のものでも、異なる光学活性体の任意の割合の混合物でも、ラセミ体でもよく、本発明方法で得られる置換アルキルアミンの立体化学については、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物の製造に用いた出発物質であるアミノ酸の立体と光学純度を保持している。

式(2)中のR¹、R²は、各々独立に水素原子又はアルキル基を示し、アルキル基は、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であればよく、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基及びn-ヘキシル基等を例示することができる。又、R¹とR²は一緒になってトリエチレン基、テトラエチレン基等となり、アミノ酸骨格と一緒にになって5～6員環を形成してもよい。

このようなR¹とR²を有する一般式(2)で表され、当反応で原料になりうるアミノ酸-N-カルボキシ無水物としては、例えば、グリシン-N-カルボキシ無水物、DL-アラニン-N-カルボキシ無水物、D-アラニン-N-カルボキシ無水物、L-アラニン-N-カルボキシ無水物、DL-バリン-N-カルボキシ無水物、D-バリン-N-カルボキシ無水物、L-バリン-N-カルボキシ無水物、D-L-フェニルアラニン-N-カルボキシ無水物、D-L-フェニルアラニン-N-カルボキシ無水物、DL-L-フェニルグリシン-N-カルボキシ無水物、D-L-フェニルグリシン-N-カルボキシ無水物、L-L-フェニルグリシン-N-カルボキシ無水物、DL-L-プロリン-N-カルボキシ

無水物、D-プロリン-N-カルボキシ無水物、L-プロリン-N-カルボキシ無水物、DL-アラニン-N-メチル-N-カルボキシ無水物、D-アラニン-N-メチル-N-カルボキシ無水物、L-アラニン-N-メチル-N-カルボキシ無水物等を挙げることができる。

5 尚、アミノ酸-N-カルボキシ無水物が、DL-アラニン-N-カルボキシ無水物、D-アラニン-N-カルボキシ無水物又はL-アラニン-N-カルボキシ無水物であることが、本発明で得られる置換アルキルアミン又はその塩を、後述する農園芸用殺菌剤の製造中間体として使用する場合に好ましい。

一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物を得る方法も、特に制10限されないが、例えばJ. Org. Chem., 第53巻、836頁(1988)記載の方法により、対応するアミノ酸誘導体をホスゲンと反応させることより、容易に製造することができる。

この2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、アミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応において、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物の15使用量は、一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩1モルに対して2.0~2.6モルの範囲であることが好ましく、この際、使用するアミノ酸-N-カルボキシ無水物は、乾燥したものでも、例えば製造時に用いた、例えばテトラヒドロフランのような反応溶媒や再結晶時に用いた有機溶媒などで湿ったものでもよい。

20 当反応の溶媒としては、非プロトン性極性溶媒を使用することができ、この溶媒は、一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩を溶解し、アミノ酸-N-カルボキシ無水物と反応しない非プロトン性極性溶媒であれば何れのものを使用してもよい。具体的には、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジエチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、1,1,3,3-テトラメチルウレア等を包含するアミド系非プロトン性極性溶媒；スルホラン、ジメチルスルホキ

シド等を包含する含硫黄非プロトン性極性溶媒;ヘキサメチルリン酸トリアミド等を例示することができ、中でも、アミド系非プロトン性極性溶媒の使用が好ましい。

上記溶媒は単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよく、溶媒の融点が反応温度より高くなるような場合には、当該溶媒と例えアミド系非プロトン性極性溶媒と混合して、以下に述べる反応温度において液体となるようにして使用することが好ましい。該溶媒の使用量は、原料の2-アミノチオフェノール誘導体金属塩1モルに対して300～20000mlの範囲であることが好ましい。

尚、上記溶媒に代えて、溶媒を無極性或いは低極性の溶媒（例えクロロベンゼン等）とし、相間移動触媒を用いて二相反応を行うことは、収率的には不利であり、10 そのような反応を選択する意義が実質的に乏しい（比較参考例1、2参照）。

上記反応の反応温度は、-50～60℃、更に好ましくは-30～10℃の範囲であり、反応時間は、通常0.5～12時間の範囲である。当反応は、常圧下、一般式（1）で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と溶媒を混合し、所定温度において一般式（2）で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物を加え、15 搅拌するのみでよく、通常は加圧する必要はない。

本発明方法では、上記反応の後に酸による環化反応を行う。この環化反応は、前記一般式（1）で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式（2）で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応終了後の反応液の中へ、酸、酸の水溶液或いは酸の水和物を加えることにより行うことができる。

20 この環化反応で使用する酸としては、無機酸及び有機酸が使用することができ、無機酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨー化水素酸、過塩素酸等を例示することができ、又、有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2,4-ジクロロベンゼンスルホン酸等の（置換）ベンゼンスルホン酸類等、及び、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の（置換）メタンスルホン酸類等をそれぞれ例示することができる。

上記酸の使用量としては、一般式（1）で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩1モルに対して0.5～6.0モルの範囲、好ましくは2.0～5.0

モルの範囲で使用すればよく、又、環化反応において、上記酸を水溶液として反応系に添加する場合に使用する水量としては、一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩1モルに対して0~5000ml、好ましくは0~1000mlの範囲となるようにするのがよい。

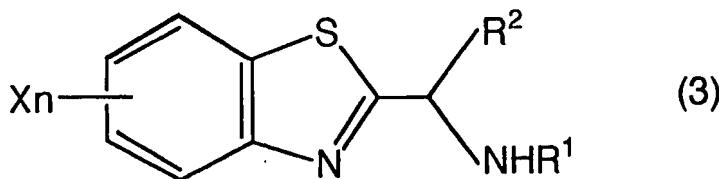
5 環化反応の反応温度は-30~60℃、好ましくは-10~10℃の範囲、反応時間は通常0.5~6時間の範囲であり、当反応は常圧下、所定温度にて酸、酸の水溶液或いは酸の水和物を加え、攪拌するのみでよく、通常は加圧する必要はない。

本発明の製造方法において目的とする置換アルキルアミンは、環化反応終了後、環化反応に用いた酸との塩を形成しているので、溶媒を留去することにより、塩の10形で当該置換アルキルアミンを取り出してもよいし、環化反応終了後の反応液に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物の水溶液を加え、置換アルキルアミンのアミノ基を遊離化した後、有機溶媒で抽出することにより、遊離の形で置換アルキルアミンを単離してもよい。

又、環化反応に用いた酸によって形成された置換アルキルアミンの塩の結晶性が15悪いような場合には、置換アルキルアミンのアミノ基を一旦遊離化して有機溶媒で抽出した後、環化反応で用いた酸以外の酸を用いて、環化反応に使用した酸とは異なる酸の塩を形成させて、その塩を取り出すという手法を採用することもできる。

本発明の製造方法により得られる置換アルキルアミンの立体化学(絶対配置)については、前記のとおり、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物の出発原料物質であるアミノ酸の立体(絶対配置)と光学純度を保持するが、目的とする置換アルキルアミンが光学活性体の場合は、後処理工程での異性化による光学純度の低下等を回避するために、目的物を塩の形で単離することが好ましく、結晶性の良好な、例えばp-トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸に代表される(置換)ベンゼンスルホン酸の塩の形で単離することが、安定性の面からも特に好ましい。従って、環化反応に用いる酸として、p-トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸に代表される(置換)ベンゼンスルホン酸類を選択することが、上記理由からも、又、操作上の観点からみても有利である。

このようにして、一般式 (3)

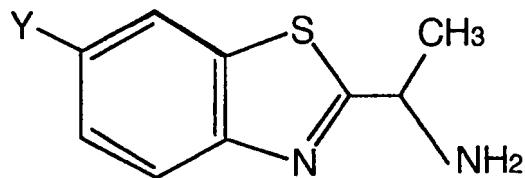


(式中、X、n、R¹、R²は前記と同じ意味を示す。) で表される置換アルキルアミン、又は、その塩を得ることができるのである。

- 5 このような置換アルキルアミンとしては、例えば、(2-ベンゾチアゾリル) メチルアミン、(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) メチルアミン、(RS)-1-(2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(S)-1-(2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(RS)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(S)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(4-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(5-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(6-クロロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(6-ブロモ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(4-メチル-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(6-メチル-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(5-シアノ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(R)-1-(5-ニトロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン、(RS)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-2-メチルプロピルアミン、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-2-メチルプロピルアミン、(S)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-2-メチルプロピルアミン、(RS)-1-(4-メチル-2-ベンゾチアゾリル)-2-メチルプロピルアミン、(R)-1-(4-メチル-2-ベンゾチアゾリル)-2-メチルプロピルアミン、(S)-1-(4-メチル-2-ベンゾチアゾリル)-2-

メチルプロピルアミン、(R S) - 1 - (6 - フルオロ - 2 - ベンゾチアゾリル) ベンジルアミン、(R) - 1 - (6 - フルオロ - 2 - ベンゾチアゾリル) ベンジルアミン、(S) - 1 - (6 - フルオロ - 2 - ベンゾチアゾリル) ベンジルアミン、(R S) - 2 - (6 - フルオロ - 2 - ベンゾチアゾリル) ピロリジン、(R) - 2 - (6 - フルオロ - 2 - ベンゾチアゾリル) ピロリジン、(S) - 2 - (6 - フルオロ - 2 - ベンゾチアゾリル) ピロリジン及びこれらの塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨー化水素酸塩、過塩素酸塩等の鉱酸塩、或いは、p - トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、2, 4 - ジクロロベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩等を挙げることができる。

10 中でも、式



で表される 1 - (6 - ハロゲノ - 2 - ベンゾチアゾリル) エチルアミンの、(置換) ベンゼンスルホン酸塩が、上述したようにその結晶性が良好な点から好ましく、p - トルエンスルホン酸塩が更に好ましい。尚、この式中のYはハロゲン原子を示していて、特にフッ素原子であることが、この置換アルキルアミンを、次に説明する農園芸用殺菌剤の製造中間体として使用する場合に好ましい。

又、本発明の方法によって得られる、一般式(3)で表される置換アルキルアミンは、農園芸用殺菌剤(特開平8-176115号公報)の製造中間体として極めて有用である。

20 次に、本発明方法について、実施例により更に具体的に説明する。

実施例 1

N, N - デミチルアセトアミド 30 ml に、ビス(5 - フルオロ - 2 - アミノチオフェノール) 亜鉛塩 1.75 g (0.005 mol) を加え、窒素気流下で -10 °C に冷却した。同温度にて D - アラニン - N - カルボキシ無水物 1.14 g (0.

0.1 mol) を加え、-13～-10°Cにて3時間攪拌した。次に、5%塩酸水溶液18gを5°C以下の温度で滴下した。滴下終了後、5°C以下の温度で1時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法分析を行ったところ、(R)-1-(6-フルオロー-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンが、収率99.1%
5 (D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準)で生成していた。反応終了後、24%水酸化ナトリウム水溶液6gを加え、pH10以上とした。不溶物を濾過して除去した後、濾液に水とトルエンを加え、抽出した。得られたトルエン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、(R)-1-(6-フルオロー-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン1.91g (0.00973mol)を得た。単離収率10 は97.3% (D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準) であった。キラルカラムを用いて生成物の光学純度を高速液体クロマトグラフィーにて測定したところ、99.8%eeであった。尚、N-カルボキシ-D-アラニン酸無水物の合成に用いたD-アラニンの光学純度は、99.8%eeであった。

実施例2

15 N, N-ジメチルアセトアミド30mlの代わりにN, N-ジメチルホルムアミド50mlを用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。反応終了後、高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法で分析したところ、(R)-1-(6-フルオロー-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンが収率95.8% (D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準) で生成していた。実施例1と同様に後処理することにより、(R)-1-(6-フルオロー-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン1.85g (0.00942mol)を得た。単離収率は94.2%であった。

実施例3

20 N, N-ジメチルアセトアミド30mlの代わりに1-メチル-2-ピロリドン15mlを用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。反応終了後、高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法で分析したところ、(R)-1-(6-フルオロー-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンが収率92.9% (D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準) で生成していた。実施例1と同様に後処理する

ことにより、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン 1.80 g (0.00915 mol)を得た。単離収率は91.5%であった。

実施例4

N, N-ジメチルアセトアミド30 mlの代わりに1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン20 mlを用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。反応終了後、高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法で分析したところ、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンが収率96.1% (D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準)で生成していた。

10 実施例5

D-アラニン-N-カルボキシ無水物1.14 g (0.01 mol)の代わりにグリシン-N-カルボキシ無水物1.01 g (0.01 mol)を用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。実施例1と同様に後処理をすることにより、(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)メチルアミン1.67 g (0.00916 mol)を得た。単離収率は91.6% (グリシン-N-カルボキシ無水物基準)であった。

実施例6

ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.75 g (0.005 mol)の代わりにビス(3-メチル-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.71 g (0.005 mol)を用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。実施例1と同様に後処理をすることにより、(R)-1-(4-メチル-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン1.81 g (0.00941 mol)を得た。収率は94.1% (D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準)であった。キラルカラムを用いて生成物の光学純度を高速液体クロマトグラフィーにて測定したところ、925 9.8% eeであった。尚、D-アラニン-N-カルボキシ無水物の合成に用いた、D-アラニンの光学純度は99.8% eeであった。

実施例7

ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.75g(0.005mol)の代わりにビス(3-メチル-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.71g(0.005mol)を用い、又、D-アラニン-N-カルボキシ無水物1.14g(0.01mol)の代わりにグリシン-N-カルボキシ無水物1.01g(0.01mol)を用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。実施例1と同様に後処理をすることにより、(4-メチル-2-ベンゾチアゾリル)メチルアミン1.05g(0.00929mol)を得た。単離収率は92.9%(グリシン-N-カルボキシ無水物基準)であった。

実施例8

D-アラニン-N-カルボキシ無水物1.14g(0.01mol)の代わりにL-バリン-N-カルボキシ無水物1.42g(0.01mol)を用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。実施例1と同様に後処理をすることにより、(S)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)-2-メチルプロピルアミン2.15g(0.00956mol)を得た。単離収率は95.6%(L-バリン-N-カルボキシ無水物基準)であった。キラルカラムを用いて生成物の光学純度を高速液体クロマトグラフィーにて測定したところ、99.7%eeであった。尚、L-バリン-N-カルボキシ無水物の合成に用いた、L-バリンの光学純度は99.7%eeであった。

実施例9

D-アラニン-N-カルボキシ無水物1.14g(0.01mol)の代わりにL-バリン-N-カルボキシ無水物1.42g(0.01mol)を用い、又、ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.75g(0.005mol)の代わりにビス(3-メチル-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.71g(0.005mol)を用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。実施例1と同様に後処理をすることにより、(S)-1-(4-メチル-2-ベンゾチアゾリル)-2-メチルプロピルアミン2.07g(0.00941mol)を得た。収率は94.1%(L-バリン-N-カルボキシ無水物基準)であった。

実施例 1 0

ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.75g(0.005mol)の代わりにビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)銅塩1.74g(0.005mol)を用い、又、N,N-ジメチルアセトアミド30mlの代わりに1-メチル-2-ピロリドンを30ml用いた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。反応終了後、高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法で分析したところ、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンが収率62.5%(D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準)で生成していた。

10 実施例 1 1

ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.75g(0.005mol)とD-アラニン-N-カルボキシ無水物1.14g(0.01mol)との反応温度を0℃に変えた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。反応終了後、高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法で分析したところ、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンが収率72.0%(D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準)で生成していた。

実施例 1 2

ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩1.75g(0.01mol)とD-アラニン-N-カルボキシ無水物1.14g(0.01mol)との反応温度を-30℃に変えた以外は、実施例1と同様に反応操作を行った。反応終了後、高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法で分析したところ、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンが収率95.7%(D-アラニン-N-カルボキシ無水物基準)で生成していた。

実施例 1 3

25 ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩6.9g(0.197mol)と、N,N-ジメチルアセトアミド700mlの混合物を-10℃に冷却し、D-アラニン-N-カルボキシ無水物4.0g(0.347mol)を加えた後、-

10 °Cで3時間攪拌した。p-トルエンスルホン酸一水和物126g (0.662 mol)を少しづつ加えながら内温を30°C以下に保った。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、80°C以下に保ちながら減圧下、水及びN, N-ジメチルアセトアミドを留去した。残渣に熱水700mlとp-トルエンスルホン酸一水和物74.5g (0.389 mol)を加え、固体が完全に溶解するまで加熱還流した。均一溶液にした後、室温まで自然冷却すると、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン・p-トルエンスルホン酸塩が白色結晶として析出した。この結晶を濾集し、乾燥した。収量は95g (収率70%) であった。

融点：242°C (分解)

10 $[\alpha]_D^{25} = +7.09$ (CH₃OH, c = 1.03)

得られた(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン・p-トルエンスルホン酸塩を水酸化ナトリウム水溶液で遊離化した後、高速液体クロマトグラフィー (光学活性カラム：キラルセルOD、ダイセル化学工業株式会社製) で分析したところ、(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンの光学純度は98%eeであった。

実施例14

ビス(5-フルオロ-2-アミノチオフェノール)亜鉛塩28.8g (0.082 mol)をN, N-ジメチルアセトアミド400mlに溶解し、-10°Cに冷却し、L-アラニン-N-カルボキシ無水物24.5g (0.213 mol)を加えた後、-10°Cで3時間攪拌した。p-トルエンスルホン酸一水和物72.3g (0.380 mol)を加え、室温で1時間攪拌した後、80°C以下に保ちながら減圧下、水及びN, N-ジメチルアセトアミドを留去した。残渣に、熱水200mlにp-トルエンスルホン酸一水和物4g (0.021 mol)を溶解した溶液を加えて加温し、固体が完全に溶解するまで攪拌下、昇温した。反応系が均一溶液になったところで加温をやめて、室温まで冷却すると、(S)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン・p-トルエンスルホン酸塩が白色結晶として析出した。この結晶を濾集し、乾燥した。収量は52.5g (収率88.6%) であつ

た。

融点：242℃（分解）

$[\alpha]_D^{25} = -6.85$ (CH₃OH, c = 1.007)

得られた (S) - 1 - (6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミン・
5 p-トルエンスルホン酸塩を水酸化ナトリウム水溶液で遊離化した後、高速液体クロマトグラフィー（光学活性カラム：キラルセルOD、ダイセル化学工業株式会社製）で分析したところ、光学純度は 99.7% ee であった。

比較参考例 1

クロロベンゼン 50mL に、ビス (5-フルオロ-2-アミノチオフェノール) 10 亜鉛塩 1.75g (0.005mol)、及び、テトラブチルアンモニウムプロマイド 0.32g (0.001mol) を加え、窒素気流下 0℃ に冷却した。同温度にて D-アラニン-N-カルボキシ酸無水物 1.14g (0.01mol) を加え、0℃ にて 3 時間攪拌した。次に、5% 塩酸水溶液 18g を 5℃ 以下の温度で滴下した。滴下終了後、5℃ 以下の温度で 1 時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィーによる絶対検量線法分析を行ったところ、(R) - 1 - (6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミンが、収率 8.3% (D-アラニン-N-カルボキシ酸無水物基準) で生成していた。

比較参考例 2

クロロベンゼン 50mL に、ビス (5-フルオロ-2-アミノチオフェノール) 20 亜鉛塩 1.75g (0.005mol)、テトラブチルアンモニウムプロマイド 0.32g (0.001mol)、及び、酢酸 1.20g (0.02mol) を加え、窒素気流下 0℃ に冷却した。同温度にて D-アラニン-N-カルボキシ酸無水物 1.14g (0.01mol) を加え、0℃ にて 3 時間攪拌した。次に、5% 塩酸水溶液 18g を 5℃ 以下の温度で滴下した。滴下終了後、5℃ 以下の温度で 1 時間攪拌した。高速液体クロマトグラフィー分析による絶対検量線法分析を行ったところ、(R) - 1 - (6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル) エチルアミンが、収率 31.4% (D-アラニン-N-カルボキシ酸無水物基準) で生成していた。

参考例 1

N-イソプロポキシカルボニル-L-バリン 18.9 g (0.093 mol) をトルエン 500 ml に溶解し、-5℃に冷却した。ここに N-メチルモルホリン 23.0 g (0.233 mol)、クロロ炭酸イソブチル 12.7 g (0.093 mol) を-5℃で滴下した。(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン・p-トルエンスルホン酸塩 17.4 g (0.047 mol) を-5℃で一度に加えた後、同温度で 0.5 時間、更に室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 300 ml を加えた後、70℃に昇温して固形物を溶解した。トルエン層を分液して取り出し、これを温水で洗浄後、冷却すると固体が析出した。この固体を濾集、乾燥し、イソプロピル { (S)-1-[(R)-1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロピル} カルバメートを 23.7 g (収率 70%) 得た。得られた化合物の構造は、IR 分析及び NMR 分析で標品と比較し、確認、同定した。

融点：172～173℃

15 純度：99.7% (高速液体クロマトグラフィー)

光学純度：99.6% d e

参考例 2

N-イソプロポキシカルボニル-D-バリン 10.2 g (0.05 mol) をトルエン 500 ml に溶解し、N-メチルモルホリン 12.4 g (0.125 mol)、クロロ炭酸イソブチル 6.8 g (0.05 mol) を-5℃で滴下した。(R)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン・p-トルエンスルホン酸塩 18.3 g (0.05 mol) を-5℃で加えた後、参考例 1 と同様に反応、後処理を行い、トルエン層中に懸濁した固体を濾集した。トルエンを用いて、得られた固体のソクスレー抽出を 1 週間行い、得られた抽出液を濃縮し固体を得た。この固体をキシレンを用いて再結晶を行い、イソプロピル { (R)-1-[(R)-1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロピル} カルバメートを 11.6 g (収率 62.7%) 得た。得られた化合

物の構造は、IR分析及びNMR分析で標品と比較し、確認、同定した。

融点：244～246℃

純度：99.5% (高速液体クロマトグラフィー)

光学純度：99.2% d e

5 参考例3

N-イソプロポキシカルボニル-L-バリン13.4g (0.066mol) をトルエン250mlに溶解し、N-メチルモルホリン14.3g (0.144mol) を加えた後、クロロ炭酸イソブチル8.6g (0.063mol) を-10℃で滴下した。(S)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン・p-トルエンスルホン酸塩22g (0.06mol) を加えた後、参考例1と同様に反応、後処理を行い、トルエン層中に懸濁した固体を70℃で熱時濾集した。得られた固体を水及びトルエンにて洗浄した後、乾燥し、イソプロピル{ (S)-1-((S)-1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)エチルカルバモイル)-2-メチルプロピル}カルバメートを18.5g (収率81.1%) 得た。

15 得られた化合物の構造は、IR分析及びNMR分析で標品と比較し、確認、同定した。

融点：242～245℃

純度：99.4% (高速液体クロマトグラフィー)

光学純度：99.5% d e

20 参考例4

N-イソプロポキシカルボニル-D-バリン13.4g (0.066mol) をトルエン250mlに溶解し、N-メチルモルホリン14.3g (0.144mol) を加えた後、クロロ炭酸イソブチル8.6g (0.063mol) を-10℃で滴下した。(S)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン・p-トルエンスルホン酸塩22g (0.06mol) を加えた後、参考例1と同様に反応、後処理を行い、熱トルエン溶液を熱時濾過して不溶物を除いた後、濾液を冷却すると結晶が析出した。この結晶を濾集して、乾燥し、イソプロピル{ (R)

– 1 – [(S) – 1 – (6 – フルオロベンゾチアゾール – 2 – イル) エチルカルバモイル] – 2 – メチルプロピル} カルバメートを 15.8 g (収率 69.3%) 得た。得られた化合物の構造は、IR 分析及び NMR 分析で標品と比較し、確認、同定した。

5 融点: 179 ~ 180 °C

純度: 100% (高速液体クロマトグラフィー)

光学純度: 100% d e

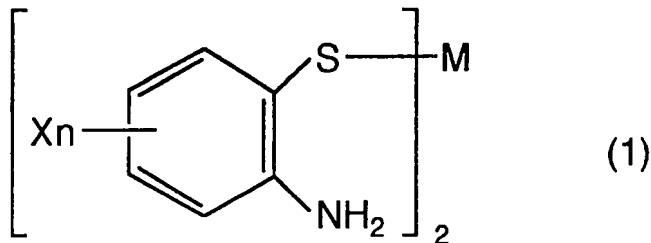
産業上の利用可能性

10 本発明により、2 – アミノチオフェノール誘導体から、工業的に、取り扱い容易に、且つ、高収率に、1 – (2 – ベンゾチアゾリル) アルキルアミンに代表される置換アルキルアミン及びその塩を製造する方法が提供される。本発明方法では、目的とする置換アルキルアミンが光学活性化合物である場合にも、光学活性な原料の光学純度を低下させることなく、目的物を製造することができる。

15 又、本発明により、農園芸用殺菌剤 (特開平 8 – 176115 号公報参照) の製造中間体の製造に有用な置換アルキルアミンの塩であり、結晶性が良好で安定な、例えば 1 – (6 – ハロゲノ – 2 – ベンゾチアゾリル) エチルアミン・p – トルエンスルホン酸塩が提供される。

請求の範囲

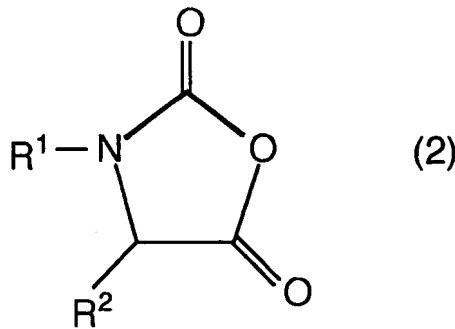
1. 一般式 (1)



(式中、Mは2価の金属原子を示し、Xは水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、

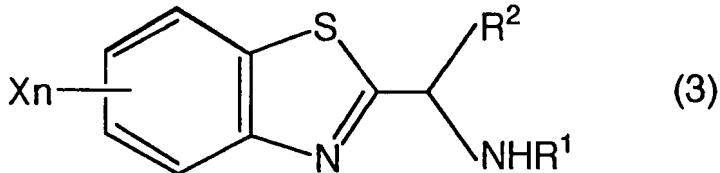
5 アルコキシ基、シアノ基又はニトロ基を示し、nは1から4の整数を示す。)

で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式 (2)



(式中、R¹、R²は各々独立にフェニル基で置換されていてもよいアルキル基又は水素原子を示すが、R¹とR²は一緒になって5～6員環を形成してもよい。)

10 で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物とを反応させた後、酸性条件下で環化することを特徴とする、一般式 (3)



(式中、X、n、R¹、R²は前記と同じ意味を示す。)

で表される置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。

15 2. 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応を、アミド系非プロトン性極性溶媒中で行う請求項1に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。

3. 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩が、I b族若しくはII b族金属の塩である請求項1又は2に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。
4. 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩が、亜鉛塩である請求項3に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。
5. 一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物が、DL-アラニン-N-カルボキシ無水物、D-アラニン-N-カルボキシ無水物又はL-アラニン-N-カルボキシ無水物である請求項1又は2に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。
- 10 6. 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応を、-50~60℃の温度範囲で行う請求項1又は2に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。
7. 一般式(1)で表される2-アミノチオフェノール誘導体金属塩と、一般式(2)で表されるアミノ酸-N-カルボキシ無水物との反応を、-30~10℃の範囲で行うものである請求項1又は2に記載の置換アルキルアミン又はその塩の製造方法。
- 15 8. 式
-
- (式中、Yはハロゲン原子を示す。)
- 20 で表される1-(6-ハロゲノ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミンの、(置換)ベンゼンスルホン酸塩。
9. (置換)ベンゼンスルホン酸がp-トルエンスルホン酸である請求項8に記載の(置換)ベンゼンスルホン酸塩。
10. Yがフッ素原子である請求項8又は9に記載の(置換)ベンゼンスルホン酸

鹽。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ C07D277/64 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D277/62-277/82, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-325235, A (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.), 10 December, 1996 (10. 12. 96),	1-7
Y	Claim 1 ; Tables 1, 2 (Family: none)	8-10
Y	"Morrison & Boyd: Organic Chemistry (Vol. 2) 6th ed. (in Japanese)", translated by Koji Nakanishi et al., 6th ed., 2nd printing, 1995, p.1040	8-10
A	US, 4425338, A (Union Carbide Corporation), 10 January, 1984 (10. 01. 84) (Family: none)	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 November, 1998 (24. 11. 98)Date of mailing of the international search report
8 December, 1998 (08. 12. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D277/64 //C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D277/62-277/82, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-325235, A (イハラケミカル工業株式会社), 10. 12月. 1996 (10. 12. 96) 請求項1, 表1-2 (ファミリーなし)	1-7
Y	中西香爾ら訳, 「モリソンボイド有機化学 (中) 第6版」, 第6版第2刷, 1995年, p. 1040	8-10
A	US, 4425338, A (Union Carbide Corporation), 10. 1月. 1984 (10. 01. 84) (ファミリーなし)	1-10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 11. 98

国際調査報告の発送日

08.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子 印

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452